

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



6

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|--|--|-----------|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 7/48, 31/195, 31/70, 31/505 | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/15147 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juni 1995 (08.06.95) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/03998 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. December 1994 (01.12.94) (30) Prioritätsdaten: P 43 41 000.6 2. December 1993 (02.12.93) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BEIERSDORF AG [DE/DE]; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ENNEN, Joachim [DE/DE]; Duvenstedter Damm 52, D-22397 Hamburg (DE). SAUER-MANN, Gerhard [DE/DE]; Hambrook 14, D-24649 Wiemersdorf (DE). STÄB, Franz [DE/DE]; Bäckerstrasse 3, D-21379 Echem (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BEIERSDORF AG; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE). | | | (81) Bestimmungsstaaten: CN, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> |
| (54) Title: USE OF L-ARGININE, L-ORNITHINE OR L-CITRULLINE AND TOPICAL PREPARATIONS WITH THESE SUBSTANCES (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON L-ARGININ, L-ORNITHIN ODER L-CITRULLIN UND TOPISCHEN ZUBEREITUNGEN MIT DIESEN STOFFEN (57) Abstract <p>Disclosed is the use of one or more compounds selected from the group of L-arginine, L-ornithine and L-citrulline or their salts, acid addition salts, esters or amides, as needed with the addition of folic acid or its salts and/or one or more compounds selected from the group of flavins, for prophylaxis and/or treatment of neurosensory phenomena.</p> (57) Zusammenfassung <p>Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von L-Arginin, L-Omithin und L-Citrullin oder deren Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amidn, gegebenenfalls unter Zusatz von Folsäure oder deren Salzen und/oder einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der Flavine, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurosensorischen Phänomenen.</p> | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | GA | Gabon | MR | Mauretanien |
| AU | Australien | GB | Vereinigtes Königreich | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GE | Georgien | NE | Niger |
| BE | Belgien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BJ | Benin | IE | Irland | PL | Polen |
| BR | Brasilien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BY | Belarus | JP | Japan | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SI | Slowenien |
| CI | Côte d'Ivoire | KZ | Kasachstan | SK | Slowakei |
| CM | Kamerun | LI | Liechtenstein | SN | Senegal |
| CN | China | LK | Sri Lanka | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| ES | Spanien | MG | Madagaskar | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | ML | Mali | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MN | Mongolei | VN | Vietnam |

Verwendung von L-Arginin, L-Ornithin oder L-Citrullin und topischen Zubereitungen mit diesen Stoffen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von L-Arginin, L-Ornithin und/oder L-Citrullin und die Verwendung kosmetischer und dermatologischer topischer Zubereitungen, die diese Wirkstoffe enthalten.

Die Epidermis ist reich mit Nerven und Nervenendapparaten wie Vater-Pacini-Lamellenkörpern, Merkel-Zell-Neuritenkomplexen und freien Nervenendigungen für Schmerz-, Kälte-, Wärmeempfindung und Juckreiz ausgestattet.

Bei Menschen mit sensibler, empfindlicher oder verletzlicher Haut kann daher ein mit "stinging" (englisch "sting" verletzen, brennen, schmerzen) bezeichnetes neurosensorisches Phänomen beobachtet werden. Diese "sensible Haut" unterscheidet sich grundsätzlich von "trockener Haut" mit verdickten und verhärteten Hornschichten.

Typische Reaktionen des "stinging"² bei sensibler Haut sind Rötung, Spannen und Brennen der Haut sowie Juckreiz.

Als weiteres neurosensorisches Phänomen ist der Juckreiz bei atopischer Haut anzusehen, sowie Juckreiz bei Hauterkrankungen.

Aufgabe der Erfindung war es daher, Wirkstoffe und topische Zubereitungen mit solchen Wirkstoffen zur Verfügung zu stellen, welche neurosensorische Phänomene verhindern oder nach dem Auftreten lindern oder schnell zum Abklingen bringen, also zur Prophylaxe und/oder Behandlung geeignet sind.

"Stinging"-Phänomene können als kosmetisch zu behandelnde Störungen angesehen werden. Starker Juckreiz dagegen, insbesondere bei Atopie auftretendes starkes Hautjucken, kann auch als schwerwiegendere dermatologische Störung bezeichnet werden.

Diese Aufgaben werden gelöst durch die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von L-Arginin, L-Ornithin und L-Citrullin oder deren Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amiden, gegebenenfalls unter Zusatz von Folsäure oder deren Salzen und/oder einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der Flavine, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurosensorischen Phänomenen.

Sie dienen bevorzugt zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurosensorischen Phänomenen der Haut, insbesondere "stinging" oder Atopie (Neurodermitis).

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung kosmetischer und dermatologischer topischer Zubereitungen, welche die erfindungsgemäßen Wirkstoffe

3
enthalten, zur Prophylaxe und/oder Behandlung der neurosensorischen Phänomene.

Es war für den Fachmann nicht vorauszusehen, daß die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und daß kosmetische oder dermatologische Zubereitungen mit wirksamen Gehalten von Arginin, Citrullin, Ornithin, Folsäure und Flavinen gemäß der Erfindung sich hervorragend zur Prophylaxe und Behandlung von neurosensorischen Phänomenen eignen.

Bevorzugte Salze von L-Arginin, L-Ornithin und L-Citrullin sind wasserlösliche Salze, z.B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze. Dies gilt auch für die Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze werden mit anorganischen und organischen Säuren erhalten. Bevorzugt werden die Hydrochloride, Sulfate, Acetate, Caprylate oder Zitate.

Geeignete Ester dieser Verbindungen sind z.B. solche, die mit kurzkettigen und mittelkettigen Alkoholen gebildet werden, vorzugsweise mono-Alkoholen, insbesondere aber Methanol, Ethanol oder Propanol. Bevorzugt werden die Ethylester.

Bevorzugte Amide sind kurz- und mittelkettige mono- und di-Alkylamide.

Alkyle der vorstehenden Substituenten enthalten z.B. bis zu 12, vorzugsweise bis zu 6 Kohlenstoffatome.

Besonders bevorzugt werden Wirkstoffkombinationen und topische Zubereitungen, die L-Arginin und/oder dessen erfindungsgemäße Derivate enthalten.

L-Arginin und seine Derivate zeichnen sich auch durch ein besonders gutes Hautpenetrationsvermögen aus.

4

Die erfindungsgemäßen Aminosäuren und/oder ihre Derivate sind vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 - 7,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung, in den erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen enthalten. L-Arginin, Ornithin und Citrullin und die Derivate können einzeln oder in Kombination eingesetzt werden, Zubereitungen enthalten dann jedoch besonders bevorzugt L-Arginin in Mengen von 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zubereitung.

Besonders geeignete Salze der Folsäure sind wasserlösliche Salze, insbesondere Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze.

Bevorzugte Verbindungen aus der Gruppe der Flavine sind Flavinadenindinucleotid (FAD) oder Flavinmononucleotid (FMN).

Folsäure oder ihre Salze und/oder Flavine sind vorzugsweise in den erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten, bevorzugt jeweils in Mengen von 0,0001 bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,01 bis 1,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen können auf an sich üblichen Formulierungsgrundlagen beruhen und zur Behandlung der Haut im Sinne einer dermatologischen Behandlung oder einer Behandlung im Sinne der pflegenden Kosmetik dienen.

Besonders vorteilhafte Zubereitungen werden ferner erhalten, wenn die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit Antioxidantien kombiniert werden.

5

Es war nicht vorauszusehen gewesen, daß die Wirkstoffe und Kombinationen mit einem wirksamen Gehalt an Arginin, Ornithin oder Citrullin und den genannten Cofaktoren bzw. die genannte Kombination mit Antioxidantien neurosensorische Überempfindlichkeit und Juckreiz vermindern. Ferner war nicht vorauszusehen gewesen, daß sie zu hautverträglichen Produkten führen bzw. deren Verträglichkeit steigern und bei gesunder Haut nicht in die hauteigene Mikroflora eingreifen.

Damit werden die gestellten Aufgaben gelöst.

Typische, mit den Begriffen "stinging" oder "empfindlicher Haut" in Verbindung gebrachte, störende neurosensorische Phänomene sind Hautrötung, Kribbeln, Prickeln, Spannen und Brennen der Haut und Juckreiz. Sie können durch stimulierende Umgebungsbedingungen z.B. Massage, Tensideinwirkung, Wettereinfluß wie Sonne, Kälte, Trockenheit, aber auch feuchte Wärme, Wärmestrahlung und UV-Strahlung, z.B. der Sonne, hervorgerufen werden.

In überraschender Weise werden erfindungsgemäß die Symptome der empfindlichen Haut und Juckreiz bei Hautkrankheiten, wie z.B. bei Atopie, gemildert oder vermieden.

Die erfindungsgemäßen Antioxidantien können vorteilhaft aus der Gruppe der üblichen kosmetischen und dermatologischen Antioxidantien gewählt werden, insbesondere aus der Gruppe bestehend aus Tocopherolen und deren Derivaten, besonders α -Tocopherol bzw. α -Tocopherylestern, insbesondere α -Tocopherylacetat, ferner Sesamol, Gallensäurederivaten wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Laurylgallat, dem Konyferylbenzoat des Benzoeharzes, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure,

6

Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Ascorbinsäure, Citronensäure, Phosphorsäure, Lecithin, Trihydroxybutyrophenon, Carotinen, Vitamin-A und dessen Derivaten, insbesondere Retinylpalmitat, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Monoisopropylcitrat, Thiodipropionsäure, EDTA sowie EDTA-Derivaten, Cystein, Glutathion und Ester, Harnsäure, Liponsäure und Ester, Carotine, Schwermetallkomplexbildner wie delta-Aminolävulinsäure und Phytinsäure.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen enthalten bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 bis 6 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, an einem oder mehreren Stoffen aus der Gruppe der Antioxidantien.

Bevorzugt ist, die erfindungsgemäßen Antioxidantien aus der Gruppe der Tocopherole und deren Derivaten zu wählen.

Weiterhin enthalten die Zubereitungen vorteilhafterweise auch Harnstoff. Der Harnstoffgehalt beträgt beispielsweise 0,01 - 30 Gew.-%, insbesondere 0,1 - 10 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Zur Anwendung werden die Zubereitungen in der für Kosmetika oder Dermatika üblichen Weise auf die Haut in ausreichender Menge aufgebracht.

Besonders bevorzugt sind Haut- und Handpflegepräparationen, Sonnenschutz- und After-sun-Präparate, Wasch- und Duschpräparate mit hautpflegender Funktion.

Dermatologische und kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung können in verschiedener Form vorliegen. So können z.B. wäßrige, alkoholische oder wäßrig-alkoholische Lösungen, Emulsionen vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), Emulsionen vom Typ Wasser-in-Öl (W/O), multiple Emulsionen z.B. vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), Gele, Hydrodispersionen, feste Stifte oder Aerosole die o.g. Wirkstoffkombinationen enthalten.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können die üblichen Hilfsstoffe wie Emulgatoren und Konservierungsmittel enthalten.

Bevorzugt sind auch solche kosmetische und dermatologische Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorteilhaft enthalten diese zusätzlich mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment.

Äußerst vorteilhaft sind aber auch solche Zubereitungen, welche nach der Lichtexposition auf die Haut aufgetragen werden, also Après-Soleil-Produkte. Es liegt bei solchen Zubereitungen im Ermessen des Fachmannes, ob zusätzliche UV-Filtersubstanzen verwendet werden sollen oder nicht.

Kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen können in verschiedenen Formen vorliegen, wie sie z.B. üblicherweise für diesen Typ von Zubereitungen eingesetzt werden. So können sie z.B. eine wäßrige, alkoholische oder wäßrig alkoholische Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W),

ein Gel, eine Hydrodispersion,⁸ einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Mittel zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende Substanzen, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Sofern die kosmetische oder dermatologische Zubereitung eine Lösung oder Lotion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

- Wasser oder wäßrige Lösungen;
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl,

9

-monoethyl- oder -monobutylether, Diethylen-glykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Emulsionen gemäß der Erfindung z.B. in Form einer Sonnenschutzcreme, einer Sonnenschutzlotion oder einer Sonnenschutzmilch sind vorteilhaft und enthalten z.B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Behandlung und Pflege der Haut können als Gele vorliegen, die neben den Wirkstoffen und dafür üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln noch organische Verdickungsmittel, z.B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder anorganische Verdickungsmittel, z. B. Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bentonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolstearat oder -distearat, enthalten. Das Verdickungsmittel ist in dem Gel z.B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Erfindungsgemäße Gele enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das

bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Hydrodispersionen stellen Dispersionen einer flüssigen, halbfesten oder festen inneren (diskontinuierlichen) Lipidphase in einer äußeren wäßrigen (kontinuierlichen) Phase dar.

Im Gegensatz zu O/W-Emulsionen, die sich durch eine ähnliche Phasenordnung auszeichnen, sind Hydrodispersionen aber im wesentlichen frei von Emulgatoren. Hydrodispersionen stellen, wie im übrigen auch Emulsionen, metastabile Systeme dar und sind geneigt, in einen Zustand zweier in sich zusammenhängender diskreter Phasen überzugehen. In Emulsionen verhindert die Wahl eines geeigneten Emulgators die Phasentrennung.

Bei Hydrodispersionen einer flüssigen Lipidphase in einer äußeren wäßrigen Phase kann die Stabilität eines solchen Systems beispielsweise dadurch gewährleistet werden, daß in der wäßrigen Phase ein Gelgerüst aufgebaut wird, in welchem die Lipidtröpfchen stabil suspendiert sind.

Feste Stifte gemäß der Erfindung können z.B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester enthalten. Bevorzugt werden Lippenpflegestifte.

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische oder dermatologische Zubereitungen sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung

miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nicht-toxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die vorliegende Erfindung geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenklicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorkohlenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel dienen.

Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise
3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;
- 4-Aminobenzoessäure-Derivate, vorzugsweise
4-(Dimethylamino)-benzoessäure(2-ethylhexyl)ester,
4-(Dimethylamino)benzoessäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise
4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester,
4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise

12

- Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester,
Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester,
Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise
2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon,
2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon,
2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
 - Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise
4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester;
 - 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-
-1,3,5-triazin.

Als wasserlösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst;
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Kombination von erfindungsgemäßen Wirkstoffen mit einem oder mehreren UVB-Filtern bzw. erfindungsgemäße kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, welche auch einen oder mehrere UVB-Filter enthalten.

13

Es kann auch von Vorteil sein, die Wirkstoffe mit UVA-Filtern zu kombinieren, die bisher üblicherweise in kosmetischen und/oder dermatologischen enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch diese Kombinationen bzw. Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die UVB-Kombination verwendeten Mengen eingesetzt werden.

Es werden auch vorteilhafte Zubereitungen erhalten, wenn die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit UVA- und UVB-Filtern kombiniert werden.

Auch Kombinationen von den erfindungsgemäßen Wirkstoffen mit einem oder mehreren Antioxidantien und einem oder mehreren UVA-Filtern und/oder einem oder mehreren UVB-Filtern sind erfindungsgemäß besonders vorteilhaft.

Die kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid.

Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise die Wirkstoffe in

kosmetische oder dermatologische Formulierungen
einarbeitet.

Alle Mengenangaben, Anteile und Prozentanteile sind,
soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht und die
Gesamtmenge bzw. auf das Gesamtgewicht der
Zubereitungen bezogen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende
Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken.

Beispiel 1

| Sonnengel LF 4 (transparent) | Gew.-% |
|------------------------------------|----------|
| | 10 |
| L-Argininhydrochlorid | 0,5 |
| Benzophenon-4 | 1,3 |
| Phenylbenzimidazolsulfonsäure | 1,6 |
| Acrylamid/Natriumacrylat-Copolymer | 5,0 |
| Ethanol | 15,0 |
| Glycerin | q.s. |
| NaOH (15-%ig) | q.s. |
| Parfum, Konservierungsmittel | |
| Wasser, VES (vollentsalzt) | ad 100,0 |

Beispiel 2

| Hydrodispersion | Gew.-% |
|------------------------------|--------|
| | 5,0 |
| L-Ornithinhydrochlorid | 1,0 |
| Phenyltrimethicon | 1,0 |
| Carbomer (Carbopol 981) | 0,2 |
| Hydroxypropylmethylcellulose | 3,0 |
| Butylenglycol | q.s. |
| Tromethamin | |

15

| | |
|------------------------------|----------|
| EDTA-Lösung (14-%ig) | 0,5 |
| Ethanol | 5,0 |
| Parfum, Konservierungsmittel | q.s. |
| Wasser, VES | ad 100,0 |

Beispiel 3

Sonnenmilch O/W

| | Gew.-% |
|---|----------|
| L-Argininhydrochlorid | 5,0 |
| Octylmethoxycinnamat | 5,0 |
| Butylmethoxydibenzoylmethan | 1,0 |
| Cetearylalkohol + PEG-40 Rizinusöl + Natriumcetearylsulfat | 2,5 |
| Glyceryllanolat | 1,0 |
| Laurylmethicon Copolyol | 0,5 |
| Mineralöl (DAB 9) | 5,0 |
| Caprylic/capric Triglyceride | 5,0 |
| Acrylamid/natriumacrylat Copolymer | 0,3 |
| Cyclomethicon | 2,0 |
| TiO ₂ | 1,0 |
| Glycerin | 3,0 |
| EDTA-Lösung (14-%ig) | 0,5 |
| Ethanol | 5,0 |
| Parfum, Konservierungsmittel | q.s. |
| Wasser, VES | ad 100,0 |

Beispiel 4

Pflegelotion W/O

| | Gew.-% |
|-------------------------------------|--------|
| L-Argininhydrochlorid | 2,5 |
| Folsäure | 0,1 |
| Cyclomethicon | 3,0 |
| PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat | 1,7 |

| | | |
|------------------------------|----|----------|
| PEG-7 Hydriertes Rizinusöl | 16 | 6,3 |
| Mineralöl (DAB 9) | | 13,0 |
| Caprylic/capric Triglyceride | | 13,0 |
| Glycerin | | 4,0 |
| MgSO ₄ | | 0,7 |
| Parfum, Konservierungsmittel | | q.s. |
| Wasser, VES | | ad 100,0 |

Beispiel 5

Pflegete Tagescrème O/W

| | |
|------------------------------|-----------|
| | Gew.-% |
| L-Argininhydrochlorid | 5,0 |
| L-Ornithin | 1,0 |
| PEG-5 Glycerylstearat | 2,00 |
| Glycerylstearat | 3,00 |
| Cyclomethicon | 3,00 |
| Caprylic/capric Triglyceride | 3,00 |
| Cetylalkohol | 3,00 |
| Octylmethoxycinnamat | 2,50 |
| Ethanol | 1,00 |
| Hyaluronsäure | 0,05 |
| Tocopherylacetat | 0,50 |
| Glycerin | 4,00 |
| Parfum, Konservierungsmittel | q.s. |
| Wasser, VES | ad 100,00 |

Beispiel 6

W/O-Creme

| | |
|-----------------------|--------|
| | Gew.-% |
| L-Citrullin | 2,5 |
| L-Argininhydrochlorid | 2,5 |
| FAD | 0,1 |
| FMN | 0,05 |

| | |
|---------------------------------|-----------|
| | 17 |
| PEG-22-Dodecyl Glycol Copolymer | 3,0 |
| Cetyl Dimethicon Copolyol | 2,0 |
| Cyclomethicon | 4,0 |
| Mineralöl (DAB 9) | 4,0 |
| Caprylic/capric Triglyceride | 4,0 |
| Glycerin | 4,00 |
| Parfum, Konservierungsmittel | q.s. |
| Wasser, VES | ad 100,00 |

Beispiel 7

W/O-Creme

| | |
|---------------------------------|-----------|
| | Gew.-% |
| L-Ornithinhydrochlorid | 2,5 |
| L-Citrullin | 2,5 |
| L-Argininhydrochlorid | 2,5 |
| FAD | 0,1 |
| FMN | 0,05 |
| PEG-22-Dodecyl Glycol Copolymer | 3,0 |
| Cetyl Dimethicon Copolyol | 2,0 |
| Cyclomethicon | 4,0 |
| Mineralöl (DAB 9) | 4,0 |
| Caprylic/capric Triglyceride | 4,0 |
| Glycerin | 4,00 |
| Parfum, Konservierungsmittel | q.s. |
| Wasser, VES | ad 100,00 |

Beispiel 8

After Sun Lotion

| | |
|-----------------------|--------|
| | Gew.-% |
| L-Argininhydrochlorid | 5,0 |
| Folsäure | 0,1 |
| Harnstoff | 2,5 |

WO 95/15147

| | | |
|------------------------------------|-----------|--|
| | 18 | |
| Cetearylalkohol + PEG-40 Rizinusöl | 2,50 | |
| + Natriumcetearylsulfat | 0,60 | |
| Glycerylstearat SE | 4,00 | |
| Mineralöl (DAB 9) | 2,00 | |
| Caprylic/capric Triglyceride | 2,00 | |
| Schibutter | 2,00 | |
| Avocadoöl | 3,00 | |
| Tocopherylacetat | 0,30 | |
| Acrylamid/natriumacrylat Copolymer | 4,00 | |
| Glycerin | 0,05 | |
| Hyaluronsäure | 0,05 | |
| Bisabolol | q.s. | |
| Parfum, Konservierungsmittel | ad 100,00 | |
| Wasser, VES | | |

Beispiel 9

| | |
|------------------------|-----------|
| Duschmilch | Gew.-% |
| | 10,0 |
| L-Argininhydrochlorid | 1,0 |
| Folsäure | 12 |
| Sodium Laureth Sulfate | 5 |
| Cocamidopropyl Betaine | 1 |
| Cocamide DEA | 1 |
| PEG-8 | 1 |
| Soybean Oil | 0,1 |
| Citric Acid | 0,2 |
| Sodium Chloride | 0,1 |
| Fragrance | ad 100,00 |
| Wasser, demin. | |

Beispiel 10

W/O-Creme

| | Gew.-% |
|---------------------------------|-----------|
| L-Ornithinhydrochlorid | 2,5 |
| L-Citrullin | 2,5 |
| L-Argininhydrochlorid | 2,5 |
| FAD | 0,1 |
| FMN | 0,05 |
| Folsäure | 0,1 |
| Tocopherylacetat | 1,0 |
| Harnstoff | 2,5 |
| PEG-22-Dodecyl Glycol Copolymer | 3,0 |
| Cetyl Dimethicon Copolyol | 2,0 |
| Cyclomethicon | 4,0 |
| Mineralöl (DAB 9) | 4,0 |
| Caprylic/capric Triglyceride | 4,0 |
| Glycerin | 4,00 |
| Parfum, Konservierungsmittel | q.s. |
| Wasser, VES | ad 100,00 |

20
Versuchsbericht

Mit dem folgenden Versuchsbericht wird die hervorragende Wirkung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe demonstriert. Dazu wird die Lotion des Beispiels 4, aber mit einem Wirkstoffgehalt von 5 Gew.-% L-Arginin und ohne Folsäure und Parfum in einem "Stingingtest" mit 5 Gew.-% Milchsäure in Wasser als "Stinger" analog Frosch und Kligman verwendet (Peter J. Frosch und Albert M. Kligman: "A method for appraising the stinging capacity of topically applied substances", J. Soc. Cosmet. Chem. 28, 197-209, 1977).

Nach einwöchiger kontralateraler Produktanwendung (zweimal täglich) wird das Stingingpotential von 5% Milchsäure nach einmaliger Applikation an den Wangen ermittelt. Zuerst an der einen Wange und ca. 1 Stunde später, nach Abklingen des Reizes, an der anderen Wange. Das Stingingpotential von 5% Milchsäure ist an den zuvor mit 5% L-Arginin behandelten Wangen signifikant reduziert.

Patentansprüche

1. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von L-Arginin, L-Ornithin und L-Citrullin oder deren Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amiden, gegebenenfalls unter Zusatz von Folsäure oder deren Salzen und/oder einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der Flavine, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurosensorischen Phänomenen.
2. Verwendung von kosmetischen und dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von L-Arginin, L-Ornithin und L-Citrullin oder deren Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amiden, gegebenenfalls unter Zusatz von Folsäure oder deren Salzen und/oder einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der Flavine, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurosensorischen Phänomenen.
3. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen L-Arginin enthalten.
4. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen Folsäure und/oder eine oder mehrere Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der Flavine, enthalten.

- 22
5. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxydans enthalten.
 6. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen Harnstoff enthalten.
 7. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.
 8. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen L-Arginin, Folsäure, eine oder mehrere Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der Flavine, mindestens ein Antioxidans, Harnstoff und gegebenenfalls mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No
PCT/EP 94/03998

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48 A61K31/195 A61K31/70 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | EP,A,0 413 528 (YU ET AL.) 20 February 1991 see the whole document --- | 1-8 |
| A | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 7, no. 77 (C-159) (1222) & JP,A,58 008 007 (SHISEIDO) 18 January 1983 see abstract --- | 1-8 |
| A | US,A,4 207 315 (VOORHEES ET AL.) 10 June 1980 see the whole document --- | 1-8 |
| A | EP,A,0 473 502 (SHISEIDO) 4 March 1992 see the whole document --- | 1-8 |
| -/-- | | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 February 1995

Date of mailing of the international search report

13. 03. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 94/03998

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | Relevant to claim No. |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | |
| A | FR,A,2 040 954 (FINANZ UND KOMPENSATIONS ANSTALT) 22 January 1971 see the whole document --- | 1-8 |
| A | FR,A,2 678 827 (CRINOS INDUSTRIA FARMACOBIOLOGICA) 15 January 1993 see the whole document --- | 1-8 |
| P,A | EP,A,0 583 479 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO.) 23 February 1994 see the whole document --- | 1-8 |
| A | EP,A,0 514 553 (SHISEIDO) 25 November 1992 see the whole document --- | 1-8 |
| A | DATABASE WPI Week 8907, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-051986 & JP,A,64 003 123 (GREEN CROSS CORP.) 6 January 1989 see abstract ----- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 94/03998

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| EP-A-0413528 | 20-02-91 | US-A- 5091171 AU-A- 5913990 CA-A- 2019273 US-A- 5385938 | 25-02-92 21-02-91 15-02-91 31-01-95 |
| US-A-4207315 | 10-06-80 | US-A- 4201788 | 06-05-80 |
| EP-A-0473502 | 04-03-92 | JP-A- 4106199 JP-A- 4169520 US-A- 5306444 | 08-04-92 17-06-92 26-04-94 |
| FR-A-2040954 | 22-01-71 | NONE | |
| FR-A-2678827 | 15-01-93 | BE-A- 1005915 CH-A- 684823 EP-A- 0530865 GR-B- 1001507 JP-A- 5194186 LU-A- 88145 PT-A- 100664 US-A- 5352389 | 08-03-94 13-01-95 10-03-93 28-02-94 03-08-93 15-02-93 29-10-93 04-10-94 |
| EP-A-0583479 | 23-02-94 | AU-B- 3462993 WO-A- 9314748 | 01-09-93 05-08-93 |
| EP-A-0514553 | 25-11-92 | WO-A- 9210178 JP-A- 5078243 | 25-06-92 30-03-93 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Aktenzeichen
PCT/EP 94/03998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K7/48 A61K31/195 A61K31/70 A61K31/505

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|--|--------------------|
| A | EP,A,0 413 528 (YU ET AL.) 20. Februar 1991 siehe das ganze Dokument --- | 1-8 |
| A | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 7, no. 77 (C-159) (1222) & JP,A,58 008 007 (SHISEIDO) 18. Januar 1983 siehe Zusammenfassung --- | 1-8 |
| A | US,A,4 207 315 (VOORHEES ET AL.) 10. Juni 1980 siehe das ganze Dokument --- | 1-8 |
| A | EP,A,0 473 502 (SHISEIDO) 4. März 1992 siehe das ganze Dokument --- | 1-8 |
| | --- -/-- | |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- * "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- * "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- * "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- * "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22. Februar 1995

13.03.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Fischer, J.P.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03998

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | FR,A,2 040 954 (FINANZ UND KOMPENSATIONS ANSTALT) 22. Januar 1971 siehe das ganze Dokument ---- | 1-8 |
| A | FR,A,2 678 827 (CRINOS INDUSTRIA FARMACOBIOLOGICA) 15. Januar 1993 siehe das ganze Dokument ---- | 1-8 |
| P,A | EP,A,0 583 479 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO.) 23. Februar 1994 siehe das ganze Dokument ---- | 1-8 |
| A | EP,A,0 514 553 (SHISEIDO) 25. November 1992 siehe das ganze Dokument ---- | 1-8 |
| A | DATABASE WPI Week 8907, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-051986 & JP,A,64 003 123 (GREEN CROSS CORP.) 6. Januar 1989 siehe Zusammenfassung ----- | 1-8 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 94/03998

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|--|--|
| EP-A-0413528 | 20-02-91 | US-A- 5091171 AU-A- 5913990 CA-A- 2019273 US-A- 5385938 | 25-02-92 21-02-91 15-02-91 31-01-95 |
| US-A-4207315 | 10-06-80 | US-A- 4201788 | 06-05-80 |
| EP-A-0473502 | 04-03-92 | JP-A- 4106199 JP-A- 4169520 US-A- 5306444 | 08-04-92 17-06-92 26-04-94 |
| FR-A-2040954 | 22-01-71 | KEINE | |
| FR-A-2678827 | 15-01-93 | BE-A- 1005915 CH-A- 684823 EP-A- 0530865 GR-B- 1001507 JP-A- 5194186 LU-A- 88145 PT-A- 100664 US-A- 5352389 | 08-03-94 13-01-95 10-03-93 28-02-94 03-08-93 15-02-93 29-10-93 04-10-94 |
| EP-A-0583479 | 23-02-94 | AU-B- 3462993 WO-A- 9314748 | 01-09-93 05-08-93 |
| EP-A-0514553 | 25-11-92 | WO-A- 9210178 JP-A- 5078243 | 25-06-92 30-03-93 |